

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 327**

51 Int. Cl.:

A01N 49/00 (2006.01)

A01N 55/10 (2006.01)

A01P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2009 E 09741212 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 2334186**

54 Título: **Uso de vitamina E o sus ésteres para el control de ectoparásitos**

30 Prioridad:

22.09.2008 IT MI20081675

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.04.2013

73 Titular/es:

**BIO.LO.GA. S.R.L. (100.0%)
Via Giuseppe Lazzarin, 66
31015 Conegliano (TV), IT**

72 Inventor/es:

PANIN, GIORGIO

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 400 327 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de vitamina E o sus ésteres para el control de ectoparásitos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso no terapéutico de una composición que contiene vitamina E o un éster de la misma para el control de ectoparásitos, en particular piojos y liendres.

10 Antecedentes de la invención

Pediculosis es el término técnico para la infestación por piojos, pequeños parásitos de color blanco-grisáceo que viven en los seres humanos y chupan su sangre. Son de pequeño tamaño (de uno a tres milímetros) y ponen sus huevos pegándolos a los tallos pilosos, sobre los que pueden moverse fácilmente gracias a sus patas con ganchos.

15

Las infestaciones de piojos son frecuentes tanto en países ricos como en países en desarrollo y no hay ninguna relación directa entre la higiene personal, el estado de limpieza del hogar y la distribución de estos parásitos. Esto se debe a que la transmisión ocurre por contacto directo con personas que ya están infestadas o mediante el intercambio de ropa o efectos personales, tales como almohadas, sombreros, bufandas o peines.

20

Existen tres especies diferentes de piojos: el piojo de la cabeza (*Pediculus capitis*), el piojo del cuerpo (*Pediculus humanus*) y el piojo del pubis (*Phthirus pubis*). El primero es el más extendido y es prácticamente indistinguible del piojo del cuerpo, lo cual actualmente resulta poco común.

25 La infestación se manifiesta por irritación y picazón intensa en la zona afectada que, a su vez, causa dermatitis, impétigo y otras afecciones similares debido a los estafilococos.

Los huevos, conocidos como liendres, son de color claro y tienen aprox. 1 mm de largo. El piojo de la cabeza hembra deposita las liendres en la raíz del pelo usando una especie de pegamento muy fuerte. Los huevos maduran

30

y eclosionan en 7 días. En el transcurso de un mes, las diversas especies pueden poner de 80 a 300 huevos en el huésped. Cuando se encuentra una infestación, generalmente se hace uso de productos insecticidas. Hay muchos productos disponibles en el mercado formulados como polvos para espolvorear, champús, lociones o aerosoles. Los ingredientes activos más utilizados son extracto de piretro o piretroides sintéticos, tales como tetrametrina o un insecticida de organofósforo, tal como malatión. Un peine de dientes finos es otro medio esencial para eliminar los

35

huevos y los piojos muertos por el insecticida. En general se requiere una segunda aplicación del insecticida 7 – 10 días después de la primera con el fin de eliminar cualquier piojo que haya eclosionado de su huevo desde el primer tratamiento.

Sin embargo, los insecticidas que se han mencionado anteriormente pueden tener efectos tóxicos que a menudo son más peligrosos que la propia pediculosis. Además, los piojos y las liendres pueden desarrollar resistencia a tales insecticidas. La solicitud de patente GB 1 604 853 sugirió el uso de polímeros de siloxano lineales, tales como, por ejemplo, dimeticona, con una viscosidad de menos de 20.000 centistokes para el control de ectoparásitos, tales como piojos y sus huevos.

40

45 La solicitud de patente EP 0 191 543 describe un procedimiento para el control de insectos y arañas usando compuestos que contienen silicona, tales como, por ejemplo, siloxanos cíclicos, silanos, siloxanos lineales, etc.

La solicitud de patente EP 1 215 965 describe el uso de una composición que comprende, como principio activo, un siloxano volátil y un siloxano no volátil, al menos uno de cuales es diferente de un alquilo lineal o aril siloxano con

50

una viscosidad de menos de 20.000 centistokes, para el control de artrópodos.

La solicitud de patente DE 196 22 190 describe composiciones artropodidas basadas en polisiloxanos cíclicos mezclados con un compuesto activo con actividad artropodida. Se indica en esta solicitud que los polisiloxanos cíclicos tetraméricos o pentaméricos son conocidos por su eficacia como insecticidas, pero tienen una duración de su actividad insuficiente. En esta solicitud, por lo tanto, se propone añadir a dichos polisiloxanos cíclicos artropodidas conocidos, tales como compuestos de organofósforo, piretroides, carbamatos etc., con el fin de aumentar la duración de su actividad.

55

Sin embargo, si por un lado se aumenta la duración de la actividad, por otro lado, se siguen mostrando los

problemas de toxicidad y resistencia que se han mencionado anteriormente en conexión con el uso de insecticidas por parte de la composición de acuerdo con el documento DE 196 22 190.

La composición de acuerdo con el documento DE 196 22 190 puede contener varios aditivos, entre los que se mencionan agentes antioxidantes; el tocoferol se menciona entre los últimos agentes, pero no se dice nada acerca de cualquier actividad del tocoferol que no sea una actividad antioxidante.

Se ha descrito recientemente un tratamiento para infestaciones de piojos de la cabeza usando una loción al 4 % de dimeticona (British Medical Journal 2005; 330; 1423-) y se evaluó su eficacia con respecto a un líquido al 0,5 % de fenotrina. Se ha demostrado que una infestación de piojos puede tratarse con dimeticona, que parece ser menos irritante que los tratamientos preexistentes y tiene una acción física sobre el piojo, que no debería verse afectado por la resistencia a los insecticidas neurotóxicos. La loción de dimeticona usada en el ensayo clínico contenía el 4 % de dimeticona en una base de ciclometicona volátil.

Como se ha explicado en el artículo que se ha mencionado anteriormente, la loción se aplica de forma uniforme sobre el pelo y el cuero cabelludo, después de lo cual, una vez que la ciclometicona se ha evaporado, el producto se seca y únicamente queda el principio activo, compuesto por la dimeticona.

Breve descripción de la invención

El problema subyacente de la presente invención era el de proporcionar una composición capaz de controlar ectoparásitos, tales como, por ejemplo, piojos, que muestre un nivel de eficacia comparable a o mejor que el mostrado por las composiciones basadas en insecticidas convencionales, acompañada por características de excelente tolerabilidad e insignificantes si la toxicidad no es cero. Un problema de este tipo se ha resuelto por el uso no terapéutico de una composición que consiste en vitamina E o un éster de la misma seleccionado entre el grupo que consiste en ésteres de tocoferol con ácido acético, linoleico, oleico, palmítico o succínico, y un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en siloxanos volátiles, poliisobuteno hidrogenado, polideceno hidrogenado y mezclas de poliisobuteno hidrogenado y/o polideceno hidrogenado con poliolefinas hidrogenadas, en el control de ectoparásitos.

Un "siloxano volátil" se considera que se refiere a un siloxano que tiene una presión de vapor medible a 25 °C y, en general, tiene una viscosidad de menos de 50 centistokes, junto con un punto de ebullición de menos de 300 °C.

Las mezclas de poliisobuteno hidrogenado y/o polideceno hidrogenado con poliolefinas hidrogenadas que se han mencionado anteriormente son preferiblemente mezclas de poliisobuteno hidrogenado y polideceno hidrogenado con poliolefinas C6 – C14 hidrogenadas, tales como el producto Dedraflow® 5.1, comercializado por la empresa Cosmetic Innovations & Technologies (Francia).

El siloxano volátil se selecciona preferiblemente entre pentámero de ciclometicona, tetrámero de ciclometicona, hexámero de ciclometicona, hexametildisiloxano y mezclas de los mismos. Se prefiere particularmente usar pentámero de ciclometicona.

La vitamina E puede usarse en forma de d- α -tocoferol o como una mezcla de los dos enantiómeros d y l de α -tocoferol, o como una mezcla de otros tocoferoles (β , γ , ϵ , ξ , η), o como tocotrienoles. Se prefiere el uso de acetato de α -tocoferol.

En una realización del uso no terapéutico de acuerdo con la invención, la composición comprende del 1 % al 90 % de vitamina E o un derivado de la misma. Las composiciones adecuadas para la presente invención comprenden del 1 al 30 % de vitamina E o un derivado de la misma.

Otros intervalos adecuados para el contenido de vitamina E o de un derivado de la misma son: del 1 al 20 %, del 1 al 10 %, del 1 al 5 %, del 5 al 70 %, del 5 al 30 %, del 5 al 20 %, del 5 al 10 %, del 10 al 70 %, del 10 al 30 % y del 10 al 20 %.

De acuerdo con un aspecto del uso no terapéutico de la presente invención, la composición consiste básicamente en vitamina E o un éster de la misma y ciclometicona, en particular pentámero de ciclometicona. Dicha composición se administra preferiblemente por medio de un dispositivo de administración por pulverización.

Dicho dispositivo de administración por pulverización puede consistir en un atomizador "sin gas" o en un envase de

aerosol que contiene la composición de acuerdo con la invención y un propulsor, tal como un hidrocarburo saturado, por ejemplo propanol o butanol, o un hidrofluorocarburo (HFC).

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el dispositivo de administración por pulverización para la composición comprende un recipiente plegable que, a su vez, se aloja en un envase de aerosol cargada con un fluido presurizado que hace que dicha composición se administre de forma finamente atomizada.

Pueden usarse hidrocarburos saturados, tales como propanol o butanol, o hidrocarburos fluorados (HFC) como el fluido presurizado, pero se prefiere el uso de nitrógeno, dióxido de carbono y convenientemente aire. Los dispositivos de administración por pulverización compuestos por un envase que contiene en su interior un recipiente plegable, se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente FR 2 436 085. Resulta particularmente conveniente para los fines de la presente invención el uso de un dispositivo de pulverización comercializado por la empresa COSTER TECNOLOGIE SPECIALI SPA, ITALIA.

Usando el dispositivo en cuestión, es posible aplicar la composición de forma finamente atomizada, dando como resultado la creación de una película que tiene propiedades bioadhesivas apreciables hacia el pelo y el cuero cabelludo, promoviendo así la acción del principio activo.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, una composición para el uso no terapéutico de acuerdo con la invención está en forma de un gel hidrófobo y comprende vitamina E o un éster de la misma, seleccionado entre el grupo que consiste en ésteres de tocoferol con ácido acético, linoleico, oleico, palmítico o succínico, una silicona volátil, seleccionada entre el grupo que comprende pentámero de ciclometicona, tetrámero de ciclometicona, hexámero de ciclometicona, hexametildisiloxano y mezclas de los mismos, y aceite de ricino hidrogenado.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la composición que se ha indicado anteriormente contiene del 1 al 70 % de acetato de vitamina E, del 20 al 90 % de la silicona volátil que se ha indicado anteriormente, y del 7 al 13 % de aceite de ricino hidrogenado.

En un aspecto más, la composición anterior comprende del 1 al 50 % de acetato de vitamina E, del 40 al 70 % de la silicona volátil que se ha indicado anteriormente, y del 7 al 13 % de aceite de ricino hidrogenado.

Otros intervalos adecuados para el contenido de vitamina E o de un derivado de la misma son: del 5 al 70 %, del 10 al 70 %, del 20 al 70 %, del 5 al 50 %, del 10 al 50 %, del 20 al 50 %.

Se prefiere el pentámero de ciclometicona como la silicona volátil.

La composición puede también contener de forma conveniente del 7 al 15 % de un componente oleoso seleccionado entre el grupo que comprende aceites vegetales y ésteres de ácidos grasos, tales como palmitato de octilo, miristato de isopropilo, oleato de etilo y mezclas de los mismos, junto con del 2 al 3 % de dimeticónol.

Por el uso no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 1, se ha logrado alcanzar un control completo de infestaciones de ectoparásitos humanos, y en particular de piojos, sin efectos tóxicos o irritantes.

En un aspecto del uso no terapéutico de la presente invención, la composición anterior se administra por medio de un dispositivo de administración por pulverización, que, en una realización, comprende un recipiente plegable, que, a su vez, se aloja en un envase de aerosol cargada con un fluido presurizado que hace que la composición se administre de forma finamente atomizada.

Se ha demostrado una eficacia que es superior no sólo a la de las composiciones basadas en insecticidas usadas convencionalmente, sino también a la de las lociones basadas en dimeticónol.

En el caso de infestaciones de piojos, el uso de la composición con la ayuda de un dispositivo de administración por pulverización ha demostrado ser particularmente ventajoso gracias a la gran uniformidad de distribución que se consigue sobre el pelo y el cuero cabelludo.

Descripción detallada

La presente invención se describirá en más detalle con referencia a algunos ejemplos que se proporcionan a modo de ilustración no limitante, y también con referencia al único dibujo adjunto (figura 1).

Dicho dibujo es un diagrama esquemático de un dispositivo de aerosol que comprende un recipiente plegable 1 que contiene la composición que se ha descrito anteriormente conectado a una válvula 2 sobre la que actúa un dispositivo de administración 3; a su vez, el recipiente plegable 1 está alojado dentro de un envase 4, con la válvula 2 prensada sobre el borde de el envase 4, y el espacio entre la pared interna de el envase 4 y el recipiente 1 está cargado con un gas presurizado.

EJEMPLO 1

Acetato de d,l-alfa-tocoferol	20 %
Pentámero de ciclometicona	80 %

10

Los porcentajes que se han indicado anteriormente, y los que se mostrarán a continuación, son porcentajes en peso con respecto al peso total de la composición.

Una vez que el recipiente plegable 1 se insertó en el envase 2 y la válvula 2 se prensó sobre el borde de el envase 4, el espacio entre el recipiente 1 y la pared interna de el envase 4 se cargó con aire a 10 atmósferas. En este punto, la solución obtenida dispersando el acetato de alfa-tocoferol en la ciclometicona se introdujo en el recipiente plegable 1 mediante procedimientos conocidos en la técnica. Cuando se usa un tocoferol no esterificado o un tocotrienol como el componente de la vitamina E, es recomendable introducir la solución de ciclometicona pertinente en el recipiente plegable con una corriente de un gas inerte, tal como nitrógeno.

20

EJEMPLO 2

Pentámero de ciclometicona 245	39,5 %
Acetato de vitamina E	30,0 %
Aceite de ricino hidrogenado	10,5 %
Palmitato de octilo	10,0 %
8:2 de ciclometicona / dimeticonol	10,0 %

Se introdujeron 525 g de aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR®) y 500 g de palmitato de octilo en una mezcladora de turbina de acero (de Dumec) y se agitaron con calentamiento a una temperatura de aprox. 80 – 90 °C hasta que el aceite de ricino hidrogenado se disolvió.

En este punto, mientras la agitación continuó y a la misma temperatura que anteriormente, se añadieron 1500 g de acetato de vitamina E y se aplicó un vacío dentro de la mezcladora (vacío de 600 cmHg).

30

Una vez que se había conseguido el nivel deseado de vacío, se añadieron 500 g de una mezcla 8:2 de pentámero de ciclometicona / dimeticonol preparada previamente y 1975 g de pentámero de ciclometicona 245 mientras la agitación continuó.

La mezcla homogénea resultante se ajustó a temperatura ambiente mientras se agitaba continuamente, dando lugar finalmente a un gel hidrógeno translúcido con una consistencia semi-sólida.

EJEMPLO 3

Acetato de d,l-alfa-tocoferol	10 %
Pentámero de ciclometicona	90 %

40

La solución obtenida dispersando el acetato de alfa-tocoferol en la ciclometicona se introdujo en el recipiente plegable 1, como se ha descrito en el ejemplo 1, y se fabricó un dispositivo de aerosol que contenía la formulación anterior de la misma manera que para el ejemplo 1.

EJEMPLO 4

Acetato de d,l-alfa-tocoferol	5 %
-------------------------------	-----

Pentámero de ciclometicona	95 %
----------------------------	------

La solución obtenida dispersando el acetato de alfa-tocoferol en la ciclometicona se introdujo en el recipiente plegable 1, como se ha descrito en el ejemplo 1, y se fabricó un dispositivo de aerosol que contenía la formulación anterior de la misma manera que para el ejemplo 1.

5

EJEMPLO 5

Acetato de d,l-alfa-tocoferol	1 %
Pentámero de ciclometicona	99 %

10 La solución obtenida dispersando el acetato de alfa-tocoferol en la ciclometicona se introdujo en el recipiente plegable 1, como se ha descrito en el ejemplo 1, y se fabricó un dispositivo de aerosol que contenía la formulación anterior de la misma manera que para el ejemplo 1.

Las formulaciones que se han indicado en los Ejemplos 1 y 2 se ensayaron para observar su capacidad para controlar las infestaciones de piojos de la cabeza (*Pediculus capitis*) como explica a continuación.

15

ENSAYO 1

20 Se obtuvieron piojos de las cabezas de niños voluntarios peinándolos de las cabezas de los niños de acuerdo con "Insect R&D Limit Standard Operating Procedure CT.LLI.COM.I" edición N° 1.0. Por consiguiente, los piojos usados en el ensayo se obtuvieron a partir de diferentes fuentes. Esto garantizó una representación exacta de la variación normal en los piojos de la cabeza que puede encontrarse, con buena probabilidad, en la comunidad, y, por lo tanto, cualquier variación de la respuesta fue representativa del intervalo de respuesta que se encontrará probablemente en el uso por parte del consumidor.

25 Los piojos se distribuyeron en grupos de veinte sobre los cuadrados de una gasa de nylon de malla abierta como sustrato de soporte. Cada grupo se puso sobre una placa de Petri de plástico de 90 milímetros.

30 Después, cada cuadrado (4 cm²) de gasa con los piojos pegados se masajeó con aprox. 5 ml de la formulación a ensayar. Esto se hizo en la gasa seca para que las formulaciones pudieran usarse puras. Después, las formulaciones se dejaron expuestas al aire durante el tiempo de exposición especificado.

35 Después de la exposición de los piojos a la formulación a ensayar durante un tiempo de exposición determinado, a la gasa se le añadió agua, junto con aprox. 1 ml de champú, y la gasa se masajeó una vez más para producir una espuma satisfactoria. Después, la gasa se aclaró tres veces con 250 ml de agua caliente del grifo (34 °C) vertida sobre y a través de los cuadrados de gasa. Después, la gasa se secó con una toallita médica y se incubó en condiciones de mantenimiento normales en placas de Petri de plástico asépticas de las dimensiones apropiadas hasta que se registraron los resultados.

40 El procedimiento se repitió dos veces cuando se usó la formulación de aerosol del Ejemplo 1, una vez con un tiempo de exposición de veinte minutos, y una vez con una exposición continua, en la que la formulación no se retiró por lavado.

Cuando se usó la formulación del Ejemplo 2, se usó un tiempo de exposición de veinte minutos.

45 También se realizó un control mediante tratamiento con agua, de nuevo con un tiempo de exposición de 20 minutos.

Después de haber retirado por lavado las formulaciones a ensayar, los piojos se observaron a intervalos con el fin de identificar cualquier signo de recuperación o degeneración. Las lecturas de actividad y supervivencia se realizaron a las 1, 2, 3 y 24 horas.

50

Los resultados se resumen en la Tabla 1 que se indica a continuación, que muestra la mortalidad de 20 piojos después del tratamiento con las dos formulaciones y con un control.

TABLA 1

Tratamiento	Tiempo	Total	Muertos	Vivos	Mórbidos	Mortalidad (%)	Mortalidad corregida (%)
Formulación del Ejemplo 1 (exposición durante todo el periodo de observación)	1 hora	20	20	0	0	100	100
	2 horas	20	20	0	0	100	100
	3 horas	20	20	0	0	100	100
	24 horas	20	20	0	0	100	100
Formulación del Ejemplo 1 (exposición de 20 minutos)	1 hora	20	20	0	0	100	100
	2 horas	20	20	0	0	100	100
	3 horas	20	20	0	0	100	100
	24 horas	20	20	0	0	100	100
Formulación del Ejemplo 2	1 hora	20	20	0	0	100	100
	2 horas	20	20	0	0	100	100
	3 horas	20	20	0	0	100	100
	24 horas	20	20	0	0	100	100
Control	1 hora	20	0	100	0	0	0
	2 horas	20	0	100	0	0	0
	3 horas	20	0	100	0	0	0
	24 horas	20	0	100	0	0	0

La mortalidad corregida se calculó usando la fórmula de Abbott que se aplica a los datos experimentales obtenidos a partir de los ensayos usando organismos vivos. La corrección tiene en cuenta la mortalidad que tiene lugar en el grupo de control de los organismos debido a factores tales como la mortalidad natural y los procedimientos de manipulación.

La fórmula es como se muestra a continuación:

$$M^1 = \frac{(M^t - M^c)}{(100 - M^c)} \times 100$$

10 en la que:

M^1 = mortalidad corregida

M^t = mortalidad observada en el grupo de ensayo

M^c = mortalidad observada en el grupo de control.

15

Esta corrección se desarrollo para tener en cuenta los niveles de mortalidad relativamente altos en los grupos de control del orden del 20 % o superior. Sin embargo, puede aplicarse a cualquier experimento en el que se considere que la mortalidad de los controles puede tener una influencia sobre la interpretación de los resultados.

20 En algunos experimentos, en los que la actividad de la sustancia a ensayar es baja, la mortalidad corregida puede ser menor de cero. Los resultados de este tipo se identifican por los valores de mortalidad encerrados entre corchetes con el número precedido por un signo menos, por ejemplo [-2,4].

25 Como puede observarse a partir de la tabla, se obtuvo la mortalidad completa de todos los piojos tratados con la formulación de acuerdo con el Ejemplo 1, tanto después de un tiempo de exposición de 20 minutos como con una exposición continua. Los resultados también muestran una mortalidad de todos los piojos tratados con la formulación del Ejemplo 3 después de una exposición de 20 minutos. Todos los piojos, en los tres tratamientos, murieron durante la primera hora de exposición a la formulación.

30 Es posible descartar que el masaje realizado con las formulaciones sobre la gasa contribuyera a la mortalidad de los piojos, ya que los resultados de control indican que el masaje no tiene ningún efecto.

A partir de la observación de los piojos tratados con la formulación en aerosol de acuerdo con el Ejemplo 1, se descubrió que los piojos sometidos a la acción del pulverizador sobre la superficie plana de la placa de Petri se

envolvieron en un menisco de aerosol y se inmovilizaron muy rápidamente.

En conclusión, se puede deducir a partir de la tabla que todos los tratamientos con las dos formulaciones de acuerdo con la invención condujeron a un aumento de la mortalidad de los piojos del 100 % con respecto al control. En cada caso, se consiguió una mortalidad del 100 % en la primera hora después de haber retirado por lavado las formulaciones bajo investigación (una hora y veinte minutos después de la aplicación).

ENSAYO 2

10 Además, se realizó un ensayo de comparación entre la formulación del Ejemplo 1, el producto comercial HEDRIN (solución al 4 % de dimeticona en ciclometicona) y un control compuesto por agua.

Se obtuvieron piojos de la cabeza de niños voluntarios usando los mismos procedimientos que se han descrito anteriormente para el ensayo 1.

15 Los piojos se distribuyeron en grupos de veinte sobre los cuadrados de una gasa de nylon de malla abierta como sustrato de soporte. Cada grupo se puso sobre una placa de Petri de plástico de 90 milímetros.

20 Después, cada cuadrado (4 cm²) de gasa con los piojos pegados se masajeó con aprox. 5 ml de la formulación a ensayar. Esto se hizo en la gasa seca para que las formulaciones pudieran usarse puras. Después, las formulaciones se dejaron expuestas al aire durante el tiempo de exposición especificado.

25 Después de la exposición de los piojos a la formulación a ensayar durante un tiempo de exposición determinado, a la gasa se le añadió agua, junto con aprox. 1 ml de champú, y la gasa se masajeó una vez más para producir una espuma satisfactoria. Después, la gasa se aclaró tres veces con 250 ml de agua caliente del grifo (34 °C) vertida sobre y a través de los cuadrados de gasa. Después, la gasa se secó con una toallita médica y se incubó en condiciones de mantenimiento normales en placas de Petri de plástico asépticas de las dimensiones apropiadas hasta que se registraron los resultados.

30 El procedimiento se realizó tres veces usando la formulación del Ejemplo 1, con un tiempo de exposición de 20 minutos, y tres veces usando el producto HEDRIN, de nuevo con un tiempo de exposición de 20 minutos.

Una vez realizado el aclarado como anteriormente, los piojos se observaron en intervalos especificados para determinar cualquier signo de recuperación o degeneración. Las observaciones de actividad y supervivencia se 35 realizaron después del transcurso de 1, 2, 3 y 24 horas.

Los resultados de las observaciones se resumen en las Tablas 2, 3 y 4 que se muestran a continuación.

TABLA 2

Tratamiento	Tiempo	Total	Muertos	Vivos	Mórbidos	Mortalidad (%)	Mortalidad corregida (%)
Formulación del Ejemplo 1 (exposición de 20 minutos)	1 hora	20	20	0	0	100	100
	2 horas	20	20	0	0	100	100
	3 horas	20	20	0	0	100	100
	24 horas	20	20	0	0	100	100
Formulación del Ejemplo 1 (exposición de 20 minutos)	1 hora	20	20	0	0	100	100
	2 horas	20	20	0	0	100	100
	3 horas	20	20	0	0	100	100
	24 horas	20	20	0	0	100	100
Formulación del Ejemplo 1 (exposición de 20 minutos)	1 hora	20	20	0	0	100	100
	2 horas	20	20	0	0	100	100
	3 horas	20	20	0	0	100	100
	24 horas	20	20	0	0	100	100

40

La Tabla 2 muestra los datos de mortalidad para tres grupos de 20 piojos después del tratamiento con la formulación de acuerdo con el Ejemplo 1.

TABLA 3

Tratamiento	Tiempo	Total	Muertos	Vivos	Mórbidos	Mortalidad (%)	Mortalidad corregida (%)
HEDRIN	1 hora	20	20	0	0	100	100
	2 horas	20	20	0	0	100	100
	3 horas	20	20	0	0	100	100
	24 horas	20	20	0	0	100	100
HEDRIN	1 hora	20	16	1	3	95	94,0
	2 horas	20	20	0	0	100	100
	3 horas	20	20	0	0	100	100
	24 horas	20	20	0	0	100	100
HEDRIN	1 hora	20	15	4	1	80	76,01
	2 horas	20	16	3	1	85	80,86
	3 horas	20	18	1	1	95	93,18
	24 horas	20	18	1	1	95	40,05

5

La Tabla 3 muestra la mortalidad de tres grupos de 20 piojos después del tratamiento HEDRIN.

TABLA 4

Tratamiento	Tiempo	Total	Muertos	Vivos	Mórbidos	Mortalidad (%)	Mortalidad corregida (%)
Control (agua)	1 hora	20	4	14	2	30	N/A
	2 horas	20	7	11	2	45	N/A
	3 horas	20	10	8	2	60	N/A
	24 horas	20	16	3	1	85	N/A
Control (agua)	1 hora	20	0	20	0	0	N/A
	2 horas	20	0	20	0	0	N/A
	3 horas	20	0	20	0	0	N/A
	24 horas	20	16	2	2	90	N/A
Control (agua)	1 hora	20	3	16	1	20	N/A
	2 horas	20	3	16	1	20	N/A
	3 horas	20	3	16	1	20	N/A
	24 horas	20	20	0	0	100	N/A

N/A = No Aplicable

10 La Tabla 4 muestra la mortalidad de tres grupos de 20 piojos después del tratamiento con agua.

Como puede observarse a partir de la Tabla 2, el tratamiento con la formulación de acuerdo con el Ejemplo 1 desencadenó la mortalidad completa de todos los piojos después de un tiempo de exposición de 20 minutos. En los tres grupos tratados, se observó que todos los piojos murieron la primera hora tras la exposición a la formulación, y no se observaron signos de recuperación después del transcurso de 2, 3 y 24 horas.

15

En general, el tratamiento con la formulación de acuerdo con el Ejemplo 1 probó ser más eficaz que el tratamiento con el producto de comparación, HEDRIN, aunque este último producto también mostró un aumento significativo de la mortalidad con respecto a los controles.

20

Sin embargo, en uno de los grupos tratados con HEDRIN, se tardó dos horas desde el tratamiento de lavado para lograr la muerte de todos los piojos. En otro grupo, incluso quedaron vivos dos piojos después de 24 horas.

ENSAYO 3

25

También se realizó un ensayo de comparación entre la formulación del Ejemplo 1, un aerosol de aire comprimido similar al descrito en el Ejemplo 1, pero que contenía el 100 % de ciclometicona, y un control compuesto por agua.

Se obtuvieron piojos de la cabeza de niños voluntarios usando los mismos procedimientos que se han descrito

anteriormente para el ensayo 1.

Los piojos se distribuyeron en grupos de veinte sobre los cuadrados de una gasa de nylon de malla abierta como sustrato de soporte. Cada grupo se puso sobre una placa de Petri de plástico de 90 milímetros.

5 Después, cada cuadrado (4 cm²) de gasa con los piojos pegados se masajeó con aprox. 5 ml de la formulación a ensayar. Esto se hizo en la gasa seca para que las formulaciones pudieran usarse puras. Después, las formulaciones se dejaron expuestas al aire durante el tiempo de exposición especificado.

10 Después de la exposición de los piojos a la formulación a ensayar durante un tiempo de exposición determinado, a la gasa se le añadió agua, junto con aprox. 1 ml de champú, y la gasa se masajeó una vez más para producir una espuma satisfactoria. Después, la gasa se aclaró tres veces con 250 ml de agua caliente del grifo (34 °C) vertida sobre y a través de los cuadrados de gasa. Después, la gasa se secó con una toallita médica y se incubó en condiciones de mantenimiento normales en placas de Petri de plástico asépticas de las dimensiones apropiadas

15 hasta que se registraron los resultados.

El procedimiento se realizó tres veces usando la formulación del Ejemplo 1, con un tiempo de exposición de 20 minutos, y tres veces usando el aerosol que contenía ciclometicona al 100 %, de nuevo con un tiempo de exposición de 20 minutos. El procedimiento también se realizó tres veces con el control, realizando un tratamiento con agua, en este caso también con un tiempo de exposición de 20 minutos.

Una vez realizado el aclarado como anteriormente, los piojos se observaron en intervalos especificados para determinar cualquier signo de recuperación o degeneración. Las observaciones de actividad y supervivencia se realizaron después del transcurso de 1, 2, 3 y 24 horas.

25 Los resultados de las observaciones se resumen en las Tablas 5, 6 y 7 que se muestran a continuación.

TABLA 5

Tratamiento	Tiempo	Total	Muertos	Vivos	Mórbidos	Mortalidad (%)	Mortalidad corregida (%)
Aerosol de ciclometicona al 100 % (exposición de 20 minutos)	1 hora	20	20	0	0	100	100
	2 horas	20	20	0	0	100	100
	3 horas	20	19	0	1	100	100
	24 horas	20	19	0	1	100	100
Aerosol de ciclometicona al 100 % (exposición de 20 minutos)	1 hora	20	20	0	0	100	100
	2 horas	20	20	0	0	100	100
	3 horas	20	20	0	0	100	100
	24 horas	20	17	2	1	90	86,36
Aerosol de ciclometicona al 100 % (exposición de 20 minutos)	1 hora	20	20	0	0	100	100
	2 horas	20	20	0	0	100	100
	3 horas	20	18	1	1	95	93,18
	24 horas	20	14	4	2	80	[-1,4]

30 La Tabla 5 muestra la mortalidad de tres grupos de 20 piojos después del tratamiento con aerosol de ciclometicona al 100 %.

TABLA 6

Tratamiento	Tiempo	Total	Muertos	Vivos	Mórbidos	Mortalidad (%)	Mortalidad corregida (%)
Formulación del Ejemplo 1 (exposición de 20 minutos)	1 hora	20	20	0	0	100	100
	2 horas	20	20	0	0	100	100
	3 horas	20	20	0	0	100	100
	24 horas	20	20	0	0	100	100
Formulación del Ejemplo 1 (exposición de 20 minutos)	1 hora	20	20	0	0	100	100
	2 horas	20	20	0	0	100	100
	3 horas	20	20	0	0	100	100
	24 horas	20	20	0	0	100	100
Formulación del Ejemplo 1 (exposición de 20 minutos)	1 hora	20	20	0	0	100	100
	2 horas	20	20	0	0	100	100
	3 horas	20	20	0	0	100	100
	24 horas	20	20	0	0	100	100

La Tabla 6 muestra los datos de mortalidad de tres grupos de 20 piojos después del tratamiento con la formulación de acuerdo con el Ejemplo 1.

5

TABLA 7

Tratamiento	Tiempo	Total	Muertos	Vivos	Mórbidos	Mortalidad (%)	Mortalidad corregida (%)
Control (agua)	1 hora	20	4	14	2	30	N/A
	2 horas	20	7	11	2	45	N/A
	3 horas	20	10	8	2	60	N/A
	24 horas		16	3	1	85	N/A
Control (agua)	1 hora	20	0	20	0	0	N/A
	2 horas	20	0	20	0	0	N/A
	3 horas	20	0	20	0	0	N/A
	24 horas	20	16	2	2	90	N/A
Control (agua)	1 hora	20	3	16	1	20	N/A
	2 horas	20	3	16	1	20	N/A
	3 horas	20	3	16	1	20	N/A
	24 horas	20	20	0	0	100	N/A

N/A = No Aplicable

La Tabla 7 muestra la mortalidad de tres grupos de 20 piojos después del tratamiento con agua.

10 Puede observarse a partir de la Tabla 5 que el aerosol de ciclometicona al 100 % desencadenó una mortalidad del 100 % en dos de los grupos ensayados después de 3 horas, pero una mortalidad del 95 % en el tercer grupo, que da como resultado una mortalidad media del 98,33 %, que es el 71,67 % mayor que la observada para los controles. Todos los piojos de los tres grupos parecían haber muerto después de 1 hora, sin embargo se observó un cierto nivel de recuperación en los tres grupos y, después de 24 horas, la mortalidad media fue del 90 %.

15

Los resultados en la Tabla 6 muestran una mortalidad del 100 % de todos los piojos tratados con la formulación de acuerdo con el Ejemplo 1, después de un tiempo de exposición de 20 minutos. Todos los piojos, en los tres grupos, murieron la primera hora después de la exposición a la formulación. No se observó ninguna recuperación de los piojos. La formulación de acuerdo con el Ejemplo 1 desencadenó una tasa de mortalidad después de 3 horas que era el 73,34 % superior que la de los controles, y el 1,67 % superior que la observada para el aerosol de ciclometicona al 100 %.

20

Después de 24 horas, la formulación de acuerdo con el Ejemplo 1 desencadenó una tasa de mortalidad el 10 % superior que la observada con el aerosol de ciclometicona al 100 %. Esto demuestra claramente que el acetato de

vitamina E presente en la formulación de acuerdo con el Ejemplo 1 tiene un efecto significativo sobre los piojos.

ENSAYO 4

5 La actividad de la formulación de acuerdo con la presente invención se ensayó en los tres niveles de dosis diferente de los Ejemplos 3 a 5.

Se obtuvieron piojos de la cabeza de niños voluntarios usando los mismos procedimientos que se han descrito anteriormente para el ensayo 1.

10

Los piojos se distribuyeron en grupos de quince sobre los cuadrados de una gasa de nylon de malla abierta como sustrato de soporte. Cada grupo se puso sobre una placa de Petri de plástico de 90 milímetros.

Después, cada cuadrado (4 cm²) de gasa con los piojos pegados se masajeó con aprox. 5 ml de la formulación a 15 ensayar. Esto se hizo en la gasa seca para que las formulaciones pudieran usarse puras. Después, las formulaciones se dejaron expuestas al aire durante el tiempo de exposición especificado.

Después de la exposición de los piojos a la formulación a ensayar durante diez minutos, a la gasa se le añadió agua, junto con aprox. 1 ml de champú, y la gasa se masajeó una vez más para producir una espuma satisfactoria.

20 Después, la gasa se aclaró tres veces con 250 ml de agua caliente del grifo (34 °C) vertida sobre y a través de los cuadrados de gasa. Después, la gasa se secó con una toallita médica y se incubó en condiciones de mantenimiento normales en placas de Petri de plástico asépticas de las dimensiones apropiadas hasta que se registraron los resultados.

25 Una vez realizado el aclarado como anteriormente, los piojos se observaron en intervalos especificados para determinar cualquier signo de recuperación o degeneración. Las observaciones de actividad y supervivencia se realizaron después del transcurso de 1, 2, 3 y 24 horas.

También se realizó un control en un grupo de 12 piojos mediante tratamiento con agua, de nuevo con un tiempo de 30 exposición de 10 minutos.

Los resultados de las observaciones se resumen en las Tablas 8 y 9 que se muestran a continuación.

TABLA 8

Tratamiento	Tiempo	Total	Muertos	Vivos	Mórbidos	Mortalidad (%)
Formulación del Ejemplo 3	1 hora	15	15	0	0	100
	2 horas	15	15	0	0	100
	3 horas	15	15	0	0	100
	24 horas	15	15	0	0	100
Formulación del Ejemplo 4	1 hora	15	15	0	0	100
	2 horas	15	15	0	0	100
	3 horas	15	15	0	0	100
	24 horas	15	15	0	0	100
Formulación del Ejemplo 5	1 hora	15	15	0	0	100
	2 horas	15	15	0	0	100
	3 horas	15	15	0	0	100
	24 horas	15	15	0	0	100

35

TABLA 9

Tratamiento	Tiempo	Total	Muertos	Vivos	Mórbidos	Mortalidad (%)
Control (agua)	1 hora	12	0	12	0	0
	2 horas	12	0	12	0	0
	3 horas	12	0	12	0	0
	24 horas	12	0	11	1	8,3

La Tabla 8 muestra que las formulaciones de acuerdo con la presente invención es eficaz al matar a todos los piojos una hora después del lavado. Los piojos no se recuperaron durante el período de 24 horas, demostrando la eficacia 40 100 % de cada uno de los tres niveles de dosis ensayados. El grupo de control se realizó como se esperaba, con la

supervivencia de la mayoría de los piojos durante 24 horas.

Los piojos se ensayaron con una exposición de diez minutos antes del lavado; se trataba de demostrar el menor tiempo al que podrían estar expuestos a la formulación para dar una mortalidad del 100 %. Si el tiempo aumenta a 5 veinte minutos, entonces los resultados aún demuestran una eficacia al 100 %. Esto demuestra que, si es necesario, puede reducirse el tiempo de contacto.

en palmitato de octilo, miristato de isopropilo, oleato de etilo y mezclas de los mismos.

FIG. 1

